

Patent Number(s):

CN1341603-A; CN1146574-C

Title:

Synthesis method of pregnene ketoalcohol compound

Inventor Name(s):

TIAN W, LIU S, SHEN J

Patent Assignee Name(s) and Code(s):

SHANGHAI ORGANIC CHEM INST (SHAN-Non-standard)

Derwent Primary Accession Number:

2002-455464 [10]

Abstract:

NOVELTY - In organic solvent hydrogen peroxide is used to oxidate pseudosapogenin to obtain pregnene keto-alcohol and 4-methyl-delta-butyrolactone. The obtained pregnene keto-alcohol is a key precursor for synthesizing steroid medicine. The 4-methyl-delta-butyrolactone can be used for synthesizing e.g. chiral methyl contained compounds of chiral liquid crystal and insect pheromone. The method is moderate in condition, low in cost, has no pollution and its reaction yield is equal to or greater than that of chrome-anhydride oxidation method.

International Patent Classification:

C07J-007/00

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07J 7/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01113196.9

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1146574C

[22] 申请日 2001.6.29 [21] 申请号 01113196.9

[71] 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市枫林路 354 号

[72] 发明人 田伟生 刘闪闪 沈军伟

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 郭震中

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 一种新的孕烯酮醇化合物合成方法

[57] 摘要

本发明涉及一个方便地降解假甾体皂甙元成为孕烯酮醇和 4-甲基- δ -丁内酯的方法。在有机溶剂中用过氧化氢催化氧化假甾体皂甙元(Pseudosapogenin), 得到孕烯酮醇和 4-甲基- δ -丁内酯。得到的孕烯酮醇是合成甾体药物的关键前体, 4-甲基- δ -丁内酯可用于合成手性液晶、昆虫信息素等含手性甲基的化合物。该法条件温和、成本低、无污染、反应收率等于或大于铬酐氧化方法。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1、一种新的孕烯酮醇化合物合成方法，其特征是在极性溶剂中，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和有机或无机酸的摩尔比为 1:1.0-4.0:0.001-1:0.0005-10 时，在 0-80°C 反应 0.1-24 小时；所述假甾体皂甙元是薯蓣皂甙元、剑麻皂甙元、知母皂甙元、番麻皂甙元的天然的皂甙元的假甾体皂甙元或由天然皂甙元修饰而形成的皂甙元类似物的假甾体皂甙元；所述的金属催化剂是钨酸酐、钨酸盐、钼酸酐、钼酸盐或磷钼酸盐。

2、如权利要求 1 所述的一种新的孕烯酮醇化合物合成方法，其特征是所述的假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比为 1:1-2:0.01-0.1:0.001-0.01。

3、如权利要求 1 所述的一种新的孕烯酮醇化合物合成方法，其特征是所述的有机酸是乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸、苯磺酸或对甲基苯磺酸。

4、如权利要求 1 所述的一种新的孕烯酮醇化合物合成方法，其特征是所述的无机酸是硫酸、磷酸或亚磷酸。

5、如权利要求 1 所述的一种新的孕烯酮醇化合物合成方法，其特征是在反应后，产物在乙酸钾/乙酸中回流 1 小时，减压除去部分乙酸，残留物用有机溶剂提取。

6、如权利要求 1 所述的一种新的孕烯酮醇化合物合成方法，其特征是所述的极性溶剂是二卤甲烷，三卤甲烷，二氯乙烷，乙酸，四氢呋喃，乙醚，异丙醚，叔丁醇，二氧六环、二甲亚砜，N，N-二甲基甲酰胺、丙酮、丁酮、乙腈或乙酸乙酯。

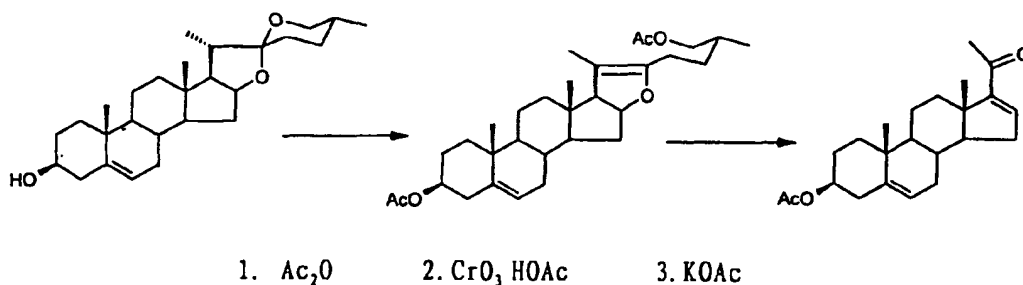
一种新的孕烯酮醇化合物合成方法

技术领域

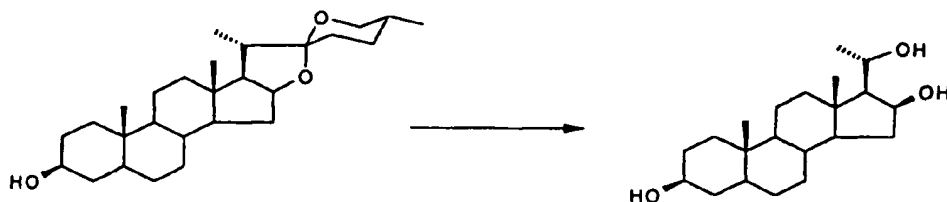
本发明涉及一种新的孕烯酮醇化合物合成方法、即在有机溶剂中用过氧化氢催化氧化假甾体皂甙元(Pseudosapogenin)，得到孕烯酮醇和3-甲基- δ -丁内酯。

背景技术

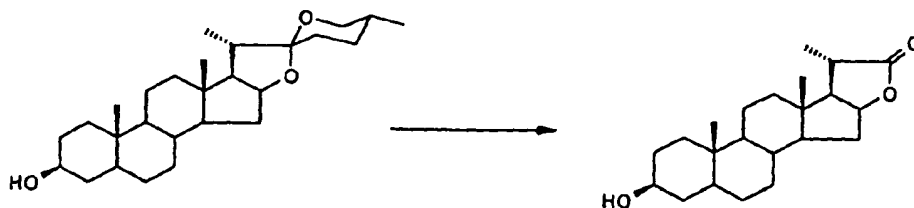
中国有丰富的甾体皂甙元资源，如薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，菴麻皂甙元等，它们是制造各种甾体药物的基本原料。利用甾体皂甙元合成甾体药物，首先需要将甾体皂甙元降解成孕烯酮醇化合物。迄今为止，化学实验室和工业生产上采用的主要方法仍旧为化学家 Marker 给出的降解方法(*J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 2167)，即在乙酸酐和乙酸中，加压，高温(200℃ 以上)裂解甾体皂甙元成为相应的假甾体皂甙元，再经铬酐氧化和消除反应给出相应的孕烯酮醇。三步总得率大约为 60%。以剑麻皂甙元为例，反应式如下：



此后此降解方法虽然经不断改进(Micovic I.V. *Synthesis*, 1990, 591),但仍旧未能改变该方法具有的缺点。即，未能革降解过程的除铬酐氧化反应，也就是说：甾体皂甙元降解过程中的环境污染问题仍旧未能解决。为此，主要发明人从 1991 年展开对甾体皂甙元资源合理利用研究。已经研究给出：通过有机过氧酸对甾体皂甙元的氧化，碱水解合成孕烯酮醇对等体 - 孕甾醇的方法(中国专利, CN 96116304.6)。两步总得率可达 90% 以上。以剑麻皂甙元为例，反应式如下：



主要发明人还研究给出了直接降解甾体皂甙元成为相应的甾体-22-羧酸-16-醇内酯的方法(中国专利, CN 00127974.2)：

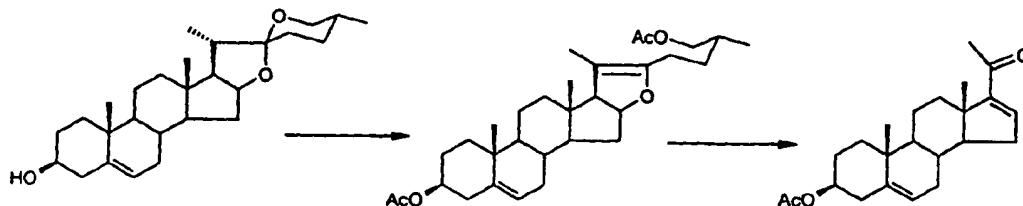


在已经给出的降解甾体皂甙元的方法中，他们实现了用双氧水代替铬酐降解甾体皂甙元，但是所得到的降解产物还不能直接用于甾体药物的合成。为了解决甾体皂甙元降解过程的环境污染问题，必须进一步研究如何用孕甾醇和甾体-22-羧酸-16-醇内酯合成甾体药物的方法，或用双氧水代替铬酐降解甾体皂甙元成为相应的孕烯酮醇。鉴于孕烯酮醇已经作为甾体药物合成的关键中间体，目前已经用于甾体药物生产，人们仍期望有更为先进的方法以满足市场的发展。

发明内容

本发明的目的是提供一种降解甾体皂甙元成为孕烯酮醇的方法。具体地说用双氧水代替铬酐降解假甾体皂甙元成为相应的孕烯酮醇的方法，并且取得了满意的结果。

本发明方法是在有机溶剂中，在金属催化剂存在下或没有金属催化剂存在下，用双氧水代替铬酐降解假甾体皂甙元，反应后加还原剂还原过量的氧化剂，再经过碱性消除反应给出孕烯酮醇。



该方法具体操作步骤如下：

首先参照现生产方法高压裂解甾体皂甙元成为假甾体皂甙元，然后进行假甾体皂甙元的氧化、消除反应就可以得到孕烯酮醇产品。

溶解假甾体皂甙元在极性溶剂中，加入双氧水、金属催化剂和酸，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比为 1:1.0-4.0: 0.001-1: 0.0005-10，推荐为 1:1-2: 0.01-0.1: 0.001-0.01。反应在 0-80℃ 进行，反应时间 0.1-24 小时。色谱跟踪反应至原料反应完全。反应后可以在乙酸钾/乙酸中回流 1 小时使未消除完全的 16-酯基-20-酮全部转化成为孕烯酮醇。减压除去部分乙酸，残留物用环己烷、乙醚、石油醚等有机溶剂提取，提取液处理得到所需孕烯酮醇。母液处理得到 3-甲基-δ-丁内酯。

所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，薏苡皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的皂甙元类似物；

所述金属催化剂包括：钨酸酐、钨酸盐、钼酸酐、钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸、杂多酸盐等。

所述的酸包括：乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、取代的苯甲酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸等羧酸；苯磺酸、对甲基苯磺酸、氟代磺酸等磺酸及其衍生

物；硫酸、磷酸、亚磷酸等无机酸。

所述极性溶剂包括：二卤甲烷，三卤甲烷，二氯乙烷、乙酸、四氢呋喃，乙醚，异丙醚，叔丁醇，二氧六环、二甲亚砜，N，N-二甲基甲酰胺、丙酮、丁酮、乙腈、乙酸乙酯等质子或非质子极性溶剂；

还原剂包括：亚硫酸钠，亚硫酸氢钠，焦亚硫酸氢钠，硫代硫酸钠，保险粉等；
具体实施方式

通过以下实施例有助于理解本发明，但不限于本发明。

实施例 1

假蕃麻皂甙元乙酸酯与铬酐的氧化降解反应：溶解 250mg (0.5mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 1ml 乙酸中，滴加铬酐乙酸溶液 (112.5mg (1.13mmol) 铬酐溶解在 0.9ml 乙酸中即得)，室温搅拌反应 2.5 小时，加 0.05ml 甲醛分解过量氧化剂，加 125mg 乙酸钾，升温至 100℃，继续搅拌反应 1 小时，终止反应。反应混合物经减压蒸馏除去部分乙酸，所得残留物倾入冰水后，析出沉淀物，过滤、洗涤、干燥得反应粗产物。反应粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 12/1) 得到 118mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯，收率 65.9%。m.p. 162 - 64℃，红外光谱 (ν)：2924, 2846, 1737, 1675, 1587, 1243, 1031 cm^{-1} 。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl_3) δ ：6.60 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, 1H, 16-H), 4.6 (m, 1H, 3-H), 2.01 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3\text{COO}-$), 2.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$, 21-H), 0.85 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm。质谱 (m/z , %) 417 (M+1), 373 (10.60), 356 (28.36), 281 (15.65), 253 (19.38), 43 (100)。

实施例 2

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量铬酐和双氧水的氧化降解反应：溶解 250 mg (0.5mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 1ml 乙酸中，加铬酐 (5mg, 0.05mmol)，双氧水 (30% H_2O_2 , 204 μl , 2mmol) 乙酸 (1ml) 溶液。反应混合物在室温搅拌反应 3 小时后，加入 125mg 乙酸钾，2 ml 亚硫酸氢钠饱和水溶液，在 100℃ 继续搅拌反应 1 小时，减压蒸馏除去乙酸得反应粗 180mg，再经硅胶柱层析得到 103 mg 孕烯酮醇乙酸酯，收率 57.5%。波谱数据同实施例 1。

实施例 3

假蕃麻皂甙元乙酸酯与双氧水氧化降解反应：溶解 250mg (0.5mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 2ml 乙酸中，双氧水 (30% H_2O_2 , 204 μl , 2mmol)。所得反应混合物在室温搅拌反应 2.5 小时后，加入 125mg 乙酸钾，2ml 饱和亚硫酸氢钠水溶液，在 100℃ 继续搅拌反应 1 小时，减压蒸除大部分溶剂，加入冰水，以 CH_2Cl_2 萃取，萃取液洗涤干燥，蒸干得粗产物 303mg，经硅胶柱层析 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 12/1) 得到 80mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯，收率 44.7%。波谱数据同实施例 1。

实施例 4

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钼酐和双氧水的氧化降解反应：溶解 125mg (0.25mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 2ml 丙酮中，加入 MoO_3 7mg (0.05mmol)，4M H_3PO_4 1 滴，双氧水 (30% H_2O_2 , 102 μl , 1mmol)。所得反应混合物在室温搅拌 6 小时，原料未完全反应，再回流反应 2 小时，过滤除去固体，将滤液尽量蒸干，加入

2.5ml 水稀释,以 CH_2Cl_2 萃取,饱和 NaCl 溶液洗涤,有机相蒸除溶剂后,加入 0.5ml HOAc 和 63mg KOAc ,回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂,加入冰水,以 CH_2Cl_2 萃取,萃取液洗涤干燥,蒸干得粗产物,经硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 62mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯,收率 68.8%。波谱数据同实施例 1。

实施例 5

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钨酐和双氧水的氧化降解反应:溶解 500mg (1mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 8ml 丙酮中,加入 WO_3 46mg (0.2mmol), 4M H_3PO_4 4 滴,双氧水 (30% H_2O_2 , 408 μl , 4mmol), 所得反应混合物回流搅拌反应 6 小时。过滤除去固体,将滤液尽量蒸干,加入 10ml 水稀释,以 CH_2Cl_2 萃取,饱和 NaCl 溶液洗涤,有机相蒸除溶剂后,加入 HOAc 2ml 和 KOAc 250mg,回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂,加入冰水,以 CH_2Cl_2 萃取,萃取液洗涤干燥,蒸干得粗产物,经硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 205mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯,收率 58.7%。波谱数据同实施例 1。

实施例 6

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钼酸钠和双氧水的氧化降解反应:溶解 500mg (1mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 8ml 丙酮中,加入 $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 48mg (0.2mmol), 4M H_3PO_4 4 滴,双氧水 (30% H_2O_2 , 408 μl , 4mmol)。所得反应混合物回流搅拌反应 2.5 小时,过滤除去固体,将滤液尽量蒸干,加入 10ml 水稀释,以 CH_2Cl_2 萃取,饱和 NaCl 溶液洗涤,有机相蒸除溶剂后,加入 HOAc 2ml 和 KOAc 250mg,回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂,加入冰水,以 CH_2Cl_2 萃取,萃取液洗涤干燥,蒸干得粗产物,经硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 228mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯,收率 63.4%。波谱数据同实施例 1。

实施例 7

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钨酸钠和双氧水的氧化降解反应:溶解 500mg (1mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 8ml 丙酮中,加入 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 66mg (0.2mmol), 4M H_3PO_4 4 滴,双氧水 (30% H_2O_2 , 408 μl , 4mmol)。所得反应混合物回流搅拌反应 0.5 小时,过滤除去固体,将滤液尽量蒸干,加入 10ml 水稀释,以 CH_2Cl_2 萃取,饱和 NaCl 溶液洗涤,有机相蒸除溶剂后,加入 2ml HOAc 和 250mg KOAc ,回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂,加入冰水,以 CH_2Cl_2 萃取,萃取液洗涤干燥,蒸干得粗产物,经硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 180mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯,收率 59.2%。波谱数据同实施例 1。

实施例 8

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钨酸钠和双氧水的氧化降解反应:溶解 125mg (0.25mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 1ml 二氧六环中,加入 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 8mg (0.024mmol), 4M H_3PO_4 1 滴,双氧水 (30% H_2O_2 , 102 μl , 1mmol)。所得反应混合物室温搅拌反应 3 天。过滤除去固体,将滤液尽量蒸干,加入 2.5ml 水稀释,以 CH_2Cl_2

萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相蒸除溶剂后, 加入 0.5ml HOAc 和 63mg KOAc, 回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 63mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯, 收率 70%。波谱数据同实施例 1。

实施例 9

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钨酸钠和双氧水的氧化降解反应: 将假蕃麻皂甙元乙酸酯 500mg (1mmol), 叔丁醇 4ml, $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 33mg (0.1mmol), 4M H_3PO_4 4 滴, 双氧水 (30% H_2O_2 , 408 μl , 4mmol) 投入反应瓶中, 所得反应混合物在 50°C 油浴中搅拌反应 5.5 小时。过滤除去固体, 将滤液尽量蒸干, 加入 10ml 水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相蒸除溶剂后, 加入 HOAc 2ml 和 KOAc 250mg, 回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 298mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯, 收率 82%。波谱数据同实施例 1

实施例 10

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钼酐和双氧水的氧化降解反应: 将 250g (0.5mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯, 叔丁醇 2ml, MoO_3 29mg (0.2 mmol), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$ 122mg (1mmol), 双氧水 (30% H_2O_2 , 204 μl , 2mmol) 投入反应瓶中, 所得反应混合物在 50°C 油浴中搅拌反应 4 小时。过滤除去固体, 将滤液尽量蒸干, 加入 10ml 水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相蒸除溶剂后, 加入 HOAc 1ml 和 KOAc 125mg, 回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 156mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯, 收率 87.6%。波谱数据同实施例 1

实施例 11

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量钼酐和双氧水的氧化降解反应: 将 500mg (1mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯, 叔丁醇 4ml, MoO_3 58mg (0.4mmol), 间苯二甲酸 166mg (1mmol), 双氧水 (30% H_2O_2 , 408 μl , 4mmol) 投入反应瓶中, 所得反应混合物在 35°C 油浴中搅拌反应 3.5 小时。加入饱和 NaHSO_3 溶液除去过量的 H_2O_2 , 过滤, 滤液蒸干, 余物用环己烷抽提, 将抽提液蒸干, 加入 HOAc 4ml, KOAc 250mg, 回流反应 2 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物 506mg, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 239mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯, 收率 67.1%。波谱数据同实施例 1。

实施例 12

假蕃麻皂甙元乙酸酯与催化量磷钼酸和双氧水的氧化降解反应: 溶解 500mg (1mmol) 假蕃麻皂甙元乙酸酯在 2ml 丙酮中, 加入 186mg $\text{H}_7[(\text{PMoO}_4)_6] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0.1mmol), 4M H_3PO_4 4 滴, 双氧水 (30% H_2O_2 , 408 μl , 4mmol)。所得反应混合物室温搅拌 4 小时, 原料未反应完全, 在 60°C 油浴中继续搅拌反应 3 小时, 过滤除去固体, 将滤液尽

量蒸干, 加入 10ml 水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相蒸除溶剂后, 加入 4ml HOAc 和 250mg KOAc , 回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 301mg 降解产物孕烯酮醇乙酸酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 1。

实施例 13

假知母皂甙元乙酸酯与催化量钼酐和双氧水的氧化降解反应: 将 250g (0.5mmol) 假知母皂甙元乙酸酯, 2ml 叔丁醇, 29mg MoO_3 (0.2 mmol), 122mg $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$ (1mmol), 双氧水 (30% H_2O_2 , 204 μl , 2mmol) 投入反应瓶中, 所得反应混合物在 50°C 油浴中搅拌反应 4 小时。过滤除去固体, 将滤液尽量蒸干, 加入 10ml 水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相蒸除溶剂后, 加入 1ml HOAc 和 125mg KOAc , 回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 150mg 降解产物 5 β -孕烯酮醇乙酸酯, 收率 83.8%。m. p. 144-6°C, 红外光谱 (ν): 2924, 2845, 1738, 1674, 1586, 1245, 1030 cm^{-1} 。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, 1H, 16-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 2.01 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3\text{COO}-$), 2.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$, 21-H), 0.84 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z , %) 417 (M+1), 373 (10.60), 356 (28.36), 281 (15.65), 253 (19.38), 43 (100)。

实施例 14

假薯蓣皂甙元乙酸酯与催化量钨酸钠和双氧水的氧化降解反应: 将假薯蓣皂甙元乙酸酯 500mg (1mmol), 叔丁醇 4ml, $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 33mg (0.1mmol), 4M H_3PO_4 4 滴, 双氧水 (30% H_2O_2 , 408 μl , 4mmol) 投入反应瓶中, 所得反应混合物在 50°C 油浴中搅拌反应 5.5 小时。过滤除去固体, 将滤液尽量蒸干, 加入 10ml 水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相蒸除溶剂后, 加入 HOAc 2ml 和 KOAc 250mg, 回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到 297mg 降解产物孕双烯酮醇乙酸酯, 收率 82%。m. p. 176°C, 红外光谱 (ν): 2966, 2945, 1731, 1662, 1585, 1248, 1234, 1030 cm^{-1} 。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, 1H, 16-H), 5.04 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H, 6-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 2.01 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3\text{COO}-$), 2.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$, 21-H), 0.84 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z , %) 415 (M+1), 371 (10.60), 354 (28.36), 279 (15.65), 251 (19.38), 43 (100)。

实施例 15

假洛柯皂甙元乙酸酯与催化量钼酐和双氧水的氧化降解反应: 溶解 129mg (0.25mmol) 洛柯皂甙元乙酸酯在 2ml 丙酮中, 加入 7mg MoO_3 (0.05mmol), 4M H_3PO_4 1 滴, 双氧水 (30% H_2O_2 , 102 μl , 1mmol)。所得反应混合物在室温搅拌 6 小时, 原料未完全反应, 再回流反应 2 小时, 过滤除去固体, 将滤液尽量蒸干, 加入 2.5ml 水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相蒸除溶剂后, 加入 0.5ml HOAc 和 63mg KOAc , 回流 1 小时。减压蒸除大部分溶剂, 加入冰水, 以 CH_2Cl_2 萃取, 萃取液洗涤干燥, 蒸干得粗产物, 经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)

得到 62mg 降解产物 12 β -乙酰氧基孕烯酮醇乙酸酯, 收率 68.8%. m. p. 214-5°C 红外光谱 (ν): 2925, 2847, 1737, 1675, 1587, 1363, 1243, 1031, 984, 824, 635 cm^{-1} . 氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl_3) δ : 6.60 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, 1H, 16-H), 4.68 (dd, $J=11.3, 4.6\text{Hz}$, 1H, 12-H), 4.6 (m, 1H, 3-H), 2.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-}$), 2.04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-}$), 2.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$, 21-H), 0.85 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z , %) 417 (M+1), 373 (10.60), 356 (28.36), 281 (15.65), 253 (19.38), 43 (100).